

AVIS DE LA COMMISSION

25 février 2004

**ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable
(Boîte de 4 flacons et 4 seringues pré-remplies)**

**ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable
(Boîte de 4 flacons)**

Laboratoires WYETH LEDERLE

etanercept

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie.

Date de l'AMM européenne : 3 février 2000 – Rectificatifs: 5 décembre 2002 (EIT dans le rhumatisme psoriasique) et 16 janvier 2004 (EIT dans la spondylarthrite ankylosante)

Motif de la demande: inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (EIT) « traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel ».

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étanercept

1.2. Originalité

L'étanercept est un récepteur soluble du TNF- α .

1.3. Indications

Indications antérieures à la demande :

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications).

ENBREL est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. Chez ces patients, ENBREL ralentit la progression des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.

Traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

1.4. Posologie

Le traitement par ENBREL doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante.

Adultes (18-64 ans)

25 mg d'ENBREL reconstitués dans 1 ml d'eau pour préparations injectables, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, est la dose recommandée pour une réponse thérapeutique optimale.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la dose de 25 mg administrée une fois par semaine donne une réponse thérapeutique plus lente et peut être moins efficace.

Dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, l'administration de

doses autres que 25 mg deux fois par semaine n'a pas été étudiée.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte de 18 à 64 ans.

Enfants et adolescents (≥ 4 à < 18 ans)

0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) après reconstitution de 25 mg d'ENBREL dans 1ml d'eau pour préparations injectables, administré deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
04 : Immunosuppresseurs
A : Immunosuppresseurs
A : Immunosuppresseurs sélectifs
11 : Etanercept

2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

REMICADE a l'indication dans la spondylarthrite ankylosante mais n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les AINS associés éventuellement à un traitement de fond de la spondylarthrite ankylosante : méthotrexate, sulfasalazine.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études versus placebo avaient pour objectif de démontrer l'efficacité et la tolérance d'ENBREL dans la spondylarthrite ankylosante (deux études de phase III et une étude de phase II).

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude 16.0037

Etude de phase III ayant comparé, pendant 24 semaines, l'efficacité et la tolérance

de l'étanercept (25 mg en SC deux fois par semaine) au placebo chez 284 patients présentant une spondylarthrite ankylosante (SPA) active définie selon le critère MNY (Modified New York Criteria).

La randomisation a été stratifiée sur la prise concomitante de DMARD (hydroxychloroquine, sulfasalazine, méthotrexate).

Critère principal de jugement : nombre de patients avec une réponse d'au moins 20% sur le critère ASAS*(assessment in Ankylosing Spondylitis). Le critère ASAS 20% a été mesuré à 12 semaines et, pour les patients dont le critère ASAS 20% a été atteint à 12 semaines, à 24 semaines.

*le critère ASAS est un critère composite comprenant 4 items :

- mobilité déterminée par le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) correspondant à un indicateur de 10 questions sur le degré de mobilité fonctionnelle du patient et appréciées par lui-même sur l'échelle visuelle analogique
- le score de la douleur apprécié par le patient sur l'EVA
- degré d'inflammation apprécié par la moyenne des 2 derniers EVA de BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) qui détermine l'intensité et la durée de la raideur matinale.
- appréciation globale par le patient sur l'EVA

Critères secondaires : critère ASAS 50 % et ASAS 70 % à 12 et 24 semaines, critère BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Résultats en ITT :

L'âge moyen des patients était de 42 ans.

	placebo (N = 139)	étanercept (N = 138)
ASAS 20 % (%)		
12 semaines	38 (27)	83 (60)
24 semaines	32 (23)	80 (58)
ASAS 50 % (%)		
12 semaines	18 (13)	62 (45)
24 semaines	14 (10)	58 (42)
ASAS 70 % (%)		
12 semaines	10 (7)	40 (29)
24 semaines	7 (5)	39 (28)
BASDAI		
Valeur basale	59,6	58,1
12 semaines	52,3	32,8
24 semaines	55,1	34,5

L'étanercept a été plus efficace que le placebo sur les différents critères ASAS 20%, ASAS 50 %, ASAS 70 % et BASDAI à 12 et 24 semaines.

Parmi les 277 patients inclus, 8 sont sortis d'essais :

- 7 dans le groupe étanercept pour hémorragie digestive, fièvre, fractures osseuses, iléite, colite ulcéreuse et obstruction intestinale
- 1 patient dans le groupe placebo pour tentative de suicide.

La fièvre a été considérée comme liée au traitement, l'hémorragie digestive, la colite ulcéreuse et l'obstruction intestinale ont été considérées comme probablement liées au traitement.

3.1.2 Etude 311 – EU

Etude de phase III ayant comparé, pendant 12 semaines, l'efficacité de l'éta nercept (25 mg en SC deux fois par semaine) au placebo chez 84 patients présentant une spondylarthrite ankylosante active.

La spondylarthrite ankylosante active est définie par :

- un score sur l'EVA \geq 30 mm pour l'intensité et la durée de la raideur matinale
- la présence de deux des critères suivants : EVA \geq 30 mm pour l'évaluation globale du patient, EVA \geq 30 mm pour la douleur nocturne et totale, score BASFI \geq 30 mm.

Critère principal de jugement : nombre de patients avec une réponse ASAS 20 % à 12 semaines.

Critères secondaires : nombre de patients avec une réponse ASAS 50 % et ASAS 70 % à 12 semaines.

Résultats en ITT :

L'âge moyen des patients était de 40,7 ans dans le groupe placebo et de 45,3 ans dans le groupe éta nercept.

Nombre de patients avec une réponse ASAS 20 %, ASAS 50 % et ASAS 70 % à 12 semaines.

	Placebo (N = 39)	Etanercept (N = 45)
ASAS 20 %	9 (23,1%)	27 (60,0%)
ASAS 50 %	4 (10,3%)	22 (48,9%)
ASAS 70 %	4 (10,3%)	11 (24,4%) (NS)

Le nombre de patients ayant répondu aux critères ASAS 20 %, ASAS 50 % à 12 semaines de traitement a été plus élevé sous éta nercept que sous placebo.

3.1.3 Etude 16.0626

Etude de phase II, monocentrique, en double aveugle versus placebo ayant évalué l'efficacité de l'éta nercept 25 mg 2 fois par semaine durant 16 semaines chez 40 patients atteints d'une spondylarthrite ankylosante active (20 patients par groupe).

Cette étude a eu une extension en ouvert pendant 6 mois pour 38 patients (19 de chaque bras) qui ont tous reçu de l'éta nercept.

Critère d'inclusion : patients âgés d'au moins 18 ans présentant une SPA active recevant une dose stable d'au moins un des traitements suivants depuis au moins un mois sans contrôle adéquat de la maladie : AINS ou aspirine, corticoïdes oraux 10 mg, sulfasalazine 3 g/j, MTX 20mg/semaine ou l'association des 2, azathioprine 2mg/kg/j, 6-mercaptopurine 1,5 mg/kg/j.

critère de jugement : ASAS 20 % (assessment in Ankylosing Spondylitis) à 16 semaines

Résultats en ITT :

A la 16^{ème} semaine, le taux de réponse ASAS 20% a été de 85% dans le groupe étanercept et de 25% dans le groupe placebo (p=0,0003).

Les résultats d'efficacité de la phase d'extension ont été comparables à ceux observés dans la première partie de l'étude.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude 16.003.7

Les effets indésirables, statistiquement significatifs, rapportés dans le groupe étanercept ont été les réactions au site d'injection et les infections des voies respiratoires supérieures.

Les sorties d'essais pour effet indésirable, ont concerné 7 patients du groupe étanercept (hémorragie digestive, fièvre, 2 fractures osseuses, iléite, colite ulcéreuse et obstruction intestinale) et 1 patient du groupe placebo (tentative de suicide).

La fièvre a été considérée liée au traitement, l'hémorragie digestive, la colite ulcéreuse et l'obstruction intestinale ont été considérées probablement liées au traitement.

Dans l'étude 311-EU

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la majorité des effets secondaires exceptés :

- pour les effets indésirables cardiovasculaires qui ont concerné 7 patients soit 15,6 % dans le groupe étanercept et 0 patient dans le groupe placebo.
- pour les réactions au site d'injection (33% dans le groupe étanercept versus 15% dans le groupe placebo).

Aucun patient n'a abandonné l'étude à la suite d'un effet secondaire.

Dans l'étude 16.0626

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe étanercept et le groupe placebo.

D'après le RCP, les principaux événements indésirables rapportés chez les patients traités par ENBREL, quelles que soient les indications, sont :

- des infections (10 %) y compris des septicémies et des infections graves (mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie IV). La plupart de ces événements graves sont apparus chez des malades présentant des pathologies sous-jacentes qui, en plus de leur polyarthrite rhumatoïde

pouvaient favoriser la survenue une infection. Une surveillance attentive doit être exercée chez les malades traités par ENBREL et développant une infection.

- des atteintes hématologiques (thrombocytopénie, aplasie médullaire, pancytopenie),
- la formation d'auto-anticorps auto-immuns,
- des atteintes neurologiques dans 0,01% à 0,1 % des cas (sclérose en plaques, névrite optique ou myélite transverse)
- des réactions au point d'injection (environ 1/3 des malades),
- une aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive,
- des tumeurs malignes (cancer du sein, du poumon, lymphome).

3.3. Conclusion

Dans les études présentées, l'étanercept a été plus efficace que le placebo sur les différents critères ASAS 20%, ASAS 50 % à 12 et 24 semaines chez les patients présentant une SPA active.

Le bénéfice absolu de l'étanercept, versus le placebo, mesuré en termes de répondeur à 12 semaines sur le critère ASAS 20% a varié de 33% à 37% selon les études. Ce bénéfice a été maintenu à 24 semaines.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui peut être grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans la spondylarthrite ankylosante est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

La place de cette spécialité dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante n'ayant pas répondu ou intolérants aux traitements conventionnels est importante.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ENBREL apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) par rapport à la prise en charge conventionnelle (AINS et essais de traitements d'action lente) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante sévère et active, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement médicamenteux de la spondylarthrite ankylosante repose essentiellement sur l'utilisation en première intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effets, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

Certains traitements d'action lente (sulfasalazine ou méthotrexate) sont parfois utilisés dans la prise en charge conventionnelle, en cas de contrôle insuffisant de la maladie par les AINS, mais ces traitements seraient plus efficaces sur les atteintes périphériques que sur l'atteinte axiale.

ENBREL peut être employé après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux traitements conventionnels (AINS et essais de traitement d'action lente).

4.4. Population cible

D'après les données internationales, le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante serait de l'ordre de 0,1% à 1,1%. Cependant, d'après l'enquête épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie (2001), le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante dans la population âgée de 18 ans et plus serait de l'ordre de 0,14% soit environ 65 000 patients.

Selon les experts, environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels et pourraient tirer un bénéfice d'un traitement par ENBREL.

Sur ces bases, la population cible d'ENBREL dans la SPA serait de l'ordre de 10 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

4.5.3 Médicament d'exception